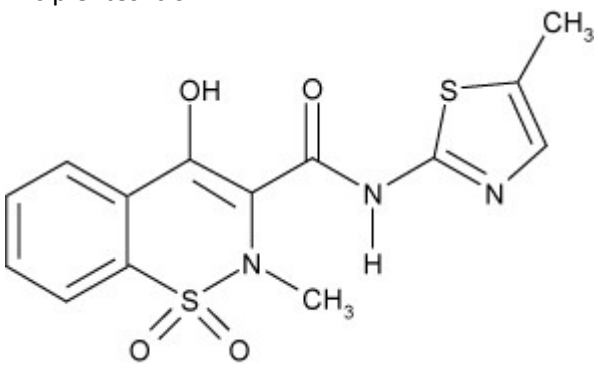
MELOXICAM

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meloxicam 15mg/1,5 mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 1,5 mL de solución inyectable contiene Meloxicam apirogeno 15 mg
Excipientes. c.s



1-dioxido de 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida

3. FORMA FARMACÉUTICA

Meloxicam 15mg/1,5 mL se presenta en forma de solución inyectable para administración por vía intramuscular.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Meloxicam está Indicado en el:

- Tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea.
- Osteoartritis dolorosa (artrosis, en enfermedad articular degenerativa).

4.2. Posología y forma de administración

Una inyección de 15 mg una vez al día. **NO SOBREPASAR LA DOSIS DE 15 mg/día.**

El tratamiento normalmente se debe limitar a una inyección única para el inicio del tratamiento, con una duración máxima de 2 a 3 días en casos excepcionales justificados (es decir, cuando no es posible aplicar la vía oral).

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4). Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente así como la respuesta al tratamiento.

<u>Poblaciones especiales</u>

Ancianos y pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas (ver sección 5.2):
La dosis recomendada en pacientes ancianos es de 7,5 mg al día. Los pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas deben comenzar el tratamiento con 7,5 mg al día (media ampolla de 1,5 ml) (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver sección 5.2):
En los pacientes dializados con insuficiencia renal grave la dosis no deberá rebasar los 7,5 mg diarios (media ampolla de 1,5 ml).

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (es decir, pacientes con un aclaramiento de la creatinina superior a 25 ml/min) (para pacientes con fallo renal grave no dializado, ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática (ver sección 5.2):
No se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (para pacientes con alteración grave de la función hepática, ver sección 4.3).

Niños y adolescentes: Meloxicam 15 mg/ 1,5 ml solución inyectable está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

Forma de administración
Las inyecciones deben administrarse lentamente por vía intramuscular profunda en el cuadrante superior externo de la nalga usando una técnica aséptica estricta. En caso de administración repetida, es recomendable alternar el lado izquierdo y el derecho. Antes de la inyección, es importante comprobar que la punta de la aguja no se encuentra dentro de un vaso sanguíneo.

En caso de dolor agudo durante la inyección, debe interrumpirse la administración inmediatamente.

En caso de prótesis de cadera, la inyección debe administrarse en el otro lado.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

- Niños y adolescentes menores de 18 años;
- Hipersensibilidad al meloxicam o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o hipersensibilidad a sustancias con una acción similar, p. ej., AINE, ácido acetilsalicílico. No debe administrarse meloxicam a pacientes con manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINE;
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con un tratamiento previo con AINE;

- Úlcera péptica/hemorragia activa o antecedentes de úlcera péptica/hemorragia recurrente (dos o más episodios distintos confirmados de úlcera o hemorragia);
- Insuficiencia hepática grave;
- Insuficiencia renal grave no dializada;
- Hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos;
- Trastornos hemostáticos o tratamiento concomitante con anticoagulantes (contraindicación relacionada con la vía de administración);
- Insuficiencia cardíaca grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y ver abajo riesgos gastrointestinales y cardiovasculares).

En caso que el efecto terapéutico sea insuficiente, no se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada ni se debe añadir otro AINE al tratamiento, ya que esto puede aumentar la toxicidad sin estar demostrada la ventaja terapéutica. Debe evitarse el uso concomitante de meloxicam con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2.

Meloxicam no es apropiado para el tratamiento de pacientes que requieran un alivio del dolor agudo.

En ausencia de mejora tras algunos días, debe reevaluarse el beneficio clínico del tratamiento.

Deben buscarse antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica para asegurarse de su curación total antes del tratamiento con meloxicam. Se buscará sistemáticamente la posible aparición de una recidiva en los pacientes tratados con meloxicam y con este tipo de antecedentes.

<u>Efectos gastrointestinales</u>

Se han descrito casos de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes de trastornos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal es mayor con dosis crecientes de AINE en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben empezar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Para estos pacientes se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) y también para

pacientes que requieren dosis bajas concomitantes de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo gastrointestinal (ver abajo y 4.5).

Pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo ancianos, deben comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragias gastrointestinales), particularmente en las primeras etapas del tratamiento.

En pacientes que reciben medicación concomitante que pueda aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias, como heparina administrada en geriatría o a dosis curativa, otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o ácido acetilsalicílico administrado a dosis ≥ 500 mg como ingestión única o ≥ 3 g como cantidad total diaria, la combinación con meloxicam no está recomendada (ver sección 4.5).

Debe interrumpirse el tratamiento en los casos en que se produzca hemorragia o úlcera gastrointestinal en pacientes tratados con meloxicam.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que pueden exacerbar estas situaciones (ver sección 4.8 - reacciones adversas).

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada requieren monitorización y consejo adecuado ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINE.

Se recomienda una monitorización clínica de la presión arterial en pacientes de riesgo antes de iniciar el tratamiento con meloxicam y especialmente durante el inicio del mismo.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE incluyendo meloxicam (especialmente a dosis altas y en tratamientos a largo plazo) podría asociarse a un ligero aumento del riesgo de procesos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para excluir este riesgo con meloxicam.

Pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, solamente deben tratarse con meloxicam después de una cuidadosa consideración. Idéntica consideración debe tenerse antes de iniciar un tratamiento de mayor duración en pacientes con factores de riesgo para sufrir enfermedades cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumar).

- ✓ No se recomienda en el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6 “Fertilidad, embarazo y lactancia”);

Reacciones cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociadas al uso de meloxicam. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento. Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con meloxicam debe ser suspendido. Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de meloxicam, éste no debe ser usado de nuevo en el paciente.

Parámetros de la función hepática y renal

Como con la mayor parte de los AINE, se han observado ocasionalmente incrementos en los niveles de las transaminasas séricas, incrementos en la bilirrubina sérica u otros parámetros hepáticos así como incrementos en la creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre, y otras alteraciones de laboratorio. En la mayoría de los casos se trata de alteraciones transitorias y leves. Si alguna anomalía resulta ser significativa o persistente, conviene interrumpir la administración de meloxicam y realizar las pruebas necesarias.

Insuficiencia renal funcional

Los AINE, al inhibir el efecto vasodilatador de las prostaglandinas renales, pueden inducir insuficiencia renal funcional por una disminución de la filtración glomerular. Este efecto adverso es dosis-dependiente. Al principio del tratamiento, o tras un aumento de la dosis, se recomienda controlar la diuresis y la función renal en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Pacientes ancianos
- Tratamientos concomitantes con inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, sartanes, diuréticos (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
- Hipovolemia (de cualquier causa)
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia renal
- Síndrome nefrótico
- Nefropatía lúpica
- Insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o índice de Child-Pugh ≥ 10)

En casos excepcionales, los AINE pueden ser la causa de nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

La dosis de meloxicam en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis no deberá superar 7,5 mg. No es preciso reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (p. ej. pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min.).

Retención de sodio, potasio y agua

Los AINE pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua, así como interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos. Además, puede producirse un descenso del efecto antihipertensivo de los fármacos antihipertensivos (ver sección 4.5). En consecuencia, se pueden desencadenar o exacerbar las condiciones de edema, insuficiencia cardiaca o hipertensión en pacientes susceptibles. Por ello, en pacientes de riesgo será necesaria la monitorización clínica (ver secciones 4.2 y 4.3).

Hiperpotasiemia

La hiperpotasiemia puede verse favorecida por la diabetes o por un tratamiento concomitante que aumente la potasiemia (ver sección 4.5). En estos casos, debe realizarse una monitorización regular de los niveles de potasio.

Combinación con pemetrexed

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que reciben pemetrexed, la administración de meloxicam se debe parar como mínimo durante 5 días antes y 2 días después al día de la administración de pemetrexed (ver sección 4.5).

Otras advertencias y precauciones

A menudo, los efectos indeseables son peor tolerados por las personas ancianas, delicadas o debilitadas, quienes deberán ser cuidadosamente vigiladas. Como con otros AINE, es preciso extremar la prudencia en las personas ancianas, cuyas función renal, hepática y cardiaca se encuentran a menudo alteradas. Los ancianos presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas debidas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal que pueden resultar mortales (ver sección 4.2).

Meloxicam, como cualquier otro AINE, puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

Al igual que otros AINE administrados por vía intramuscular, se pueden producir abscesos y necrosis en el lugar de inyección.

El uso del meloxicam puede afectar la fertilidad femenina, y no es recomendable en mujeres con intenciones de concebir. En mujeres con dificultades para concebir o sometidas a pruebas de infertilidad, debe considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam (ver sección 4.6).

Advertencia sobre Excipientes

Este medicamento contiene propilenglicol puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad de conducir o manejar máquinas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 1,5 ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Riesgos derivados de la hiperpotasiemia:

Algunos medicamentos o grupos terapéuticos pueden producir hiperpotasiemia: sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), receptores antagonistas de la angiotensina II, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina, tacrolimus y trimetroprim.

La aparición de hiperpotasiemia puede depender de si hay factores asociados. El riesgo se incrementa cuando los medicamentos previamente mencionados se administran conjuntamente con meloxicam.

Interacciones Farmacodinámicas:

Otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico:

No se recomienda la combinación con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o ácido acetilsalicílico administrado a dosis ≥ 500 mg como ingestión única o ≥ 3g como cantidad total diaria (ver sección 4.4).

Corticosteroides (p.ej.Glucocorticoides): El uso concomitante con corticosteroides requiere precaución debido a un mayor riesgo de sufrir hemorragias o úlceras gastrointestinales.

Anticoagulantes o heparina: Existe un riesgo considerablemente aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y a una agresión de la mucosa gastroduodenal. Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes como la warfarina (ver sección 4.4). No se recomienda el uso simultáneo de AINE y anticoagulantes o heparina administrada en geriatría o a dosis curativas. Debido a su administración intramuscular, meloxicam solución está contraindicada en pacientes tratados con anticoagulantes (ver secciones 4.3 y 4.4). En el resto de casos que se use heparina (p. ej. en dosis preventivas), se requiere precaución debido al riesgo aumentado de hemorragia.

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: Riesgo aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y a una agresión de la mucosa gastroduodenal.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):
Riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (p. ej. pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida) la coadministración de un inhibidor de la ECA o antagonistas de la angiotensina-II y agentes que inhiben la cicloxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Se recomienda una hidratación adecuada de los pacientes, así como una monitorización de la función renal tras iniciar el tratamiento concomitante y periódicamente a lo largo del mismo (ver también sección 4.4).

Otros fármacos antihipertensivos (p. ej. β-bloqueantes): En cuanto a este último, puede producirse una disminución del efecto antihipertensivo de los β-bloqueantes (debido a una inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador).

Inhibidores de la calcineurina (p.ej. ciclosporina, tacrolimus): Los AINE pueden potenciar la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina a través de efectos mediados por las prostaglandinas renales. Durante el tratamiento asociado se debe medir la función renal. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Deferasirox:
La administración concomitante de meloxicam y deferasirox puede incrementar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. La combinación de ambos productos se ha de realizar con precaución.

Interacciones Farmacocinéticas: Efecto del meloxicam en la farmacocinética de otros medicamentos

Litio: Se ha demostrado que los AINE incrementan los niveles de litio en sangre (mediante la disminución de la excreción renal de litio) que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINE (ver sección 4.4). Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con meloxicam, en caso que esta combinación sea necesaria.
Metotrexato: Los AINE pueden reducir la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINE en pacientes sometidos a altas dosis de metotrexato (más de 15 mg/semana) (ver sección 4.4). También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINE en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el

hemograma y la función renal. Deberá tenerse especial precaución en caso de tomar AINE junto con metotrexato dentro de los tres días ya que puede aumentar el nivel plasmático del metotrexato causando un aumento de la toxicidad. Aunque la farmacocinética del metotrexato (a la dosis de 15 mg/ semana) no se ve relevantemente afectada por el tratamiento concomitante con meloxicam, deberá considerarse que la toxicidad hematológica del metotrexato puede verse aumentada por el tratamiento con AINE (ver arriba). (Ver sección 4.8).

Pemetrexed: Para el uso concomitante de meloxicam y pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), la administración de meloxicam se debe parar 5 días antes y 2 días después al día de administración de pemetrexed. Si la combinación de meloxicam con premetrexed es necesaria, los pacientes se deben monitorizar estrechamente, especialmente la mielosupresión y las reacciones adversas gastrointestinales. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 45 ml/min) no se recomienda la administración concomitante de meloxicam con pemetrexed. En pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min), la dosis de meloxicam de 15 mg puede disminuir la eliminación de pemetrexed y, consecuentemente, aumentar la aparición de efectos adversos de pemetrexed. Así pues, se debe tener precaución al administrar conjuntamente meloxicam 15 mg con pemetrexed en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min).

Interacciones Farmacocinéticas Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética del meloxicam

Colestiramina: La colestiramina acelera la eliminación de meloxicam interrumpiendo la circulación enterohepática por lo que el aclaramiento de meloxicam aumenta en un 50 % y la vida media desciende a 13 más o menos 3 horas. Se trata de una interacción clínicamente significativa.

No se han detectado interacciones farmacocinéticas medicamentosas relevantes respecto a la administración concomitante de antiácidos, cimetidina y digoxina con meloxicam.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de manera adversa el embarazo y/o el desarrollo embriofetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en estadios tempranos del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. El riesgo parece aumentar con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor

de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado producir un aumento en las pérdidas pre- y post-implantación y en la letalidad embriofetal. Adicionalmente, se ha notificado un aumento de las incidencias de malformaciones varias, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

No se debe administrar meloxicam durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea claramente necesario. Si la mujer usa meloxicam mientras intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

- el feto a:

✓ toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
✓ Insuficiencia renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligo-hidroamniosis;

- *la madre y el neonato, al final del embarazo, a:

✓ posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede aparecer incluso a dosis muy bajas.
✓ inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un retraso o prolongación del parto.

En consecuencia, meloxicam no se recomienda durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Aunque no existe experiencia específica con meloxicam, se sabe que los AINE pasan a la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la administración en mujeres durante la lactancia.

Fertilidad

El uso de meloxicam al igual que ocurre con cualquier fármaco inhibidor de la síntesis de cicloxigenasa/prostaglandinas puede afectar la fertilidad y no es recomendable en mujeres con intenciones de concebir. En mujeres con dificultades para concebir o sometidas a pruebas de infertilidad, debe considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios específicos sobre el efecto en la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, en base al perfil farmacodinámico y las reacciones adversas comunicadas al fármaco, es probable que el meloxicam tenga una influencia insignificante o nula sobre tales efectos. Sin embargo, se recomienda abstenerse de conducir y utilizar maquinaria, en caso de que

aparezcan trastornos visuales incluyendo visión borrosa, mareo, somnolencia, vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central.

4.8. Reacciones adversas

a) Descripción general

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE (especialmente a dosis altas y en tratamientos a largo plazo) podría asociarse a un ligero aumento del riesgo de procesos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Se han descrito casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca asociados al tratamiento con AINE.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, en ocasiones mortales, particularmente en ancianos (ver sección 4.4). Se han descrito casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4- Advertencias y precauciones especiales de empleo) después de la administración. Con menor frecuencia, se ha observado gastritis.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4).

Las frecuencias de reacciones adversas a medicamentos dadas a continuación están basadas en los casos de efectos adversos notificados en 27 ensayos clínicos con una duración de tratamiento de 14 días. La información se basa en ensayos clínicos en los que estaban incluidos 15.197 pacientes los cuales han sido tratados con dosis orales diarias de 7,5 ó 15 mg de meloxicam durante un periodo de hasta un año.

Se han incluido reacciones adversas a medicamentos descritas como consecuencia de los informes recibidos durante la comercialización del producto.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

b) Tabla de reacciones adversas

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuencia	Anemia
	Rara	Recuento celular sanguíneo alterado (incluyendo diferencias en el recuento de los glóbulos blancos), leucopenia, trombocitopenia
	Muy rara	Agranulocitosis (ver apartado c).
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacciones alérgicas distintas a las reacciones anafilácticas o anafilactoides
	No conocida	Choque anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	Rara	Alteraciones del estado de ánimo, pesadillas
	No conocida	Estados de confusión, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefaleas
	Poco frecuente	Mareo, somnolencia
Trastornos oculares	Rara	Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa; conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Vértigo
	Rara	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Rara	Palpitaciones. Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca asociada al tratamiento con AINE
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Aumento de la presión arterial (ver sección 4.4), sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Asma en pacientes alérgicos a la ácido acetilsalicílico o a otros AINE
Trastornos gastrointestinales*	Muy frecuente	Trastornos gastrointestinales como dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, diarrea.
	Poco frecuente	Hemorragias gastrointestinales ocultas o macroscópicas, estomatitis, gastritis, eructos
	Rara	Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis
	Muy Rara	Perforación gastrointestinal

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Alteración de la función hepática (p. ej. Aumento de transaminasas o bilirrubina)
	Muy rara	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Angioedema, prurito, exantema
	Rara	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria
	Muy rara	Dermatitis vesicular, eritema multiforme
	No conocida	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Retención de sodio y agua, hiperpotasiemia (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y sección 4.5), alteración en las pruebas de la función renal (aumento de la creatinina sérica y/o urea sérica).
	Muy rara	Insuficiencia renal aguda especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4.)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Hinchazón en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección.
	Poco frecuente	Edema incluyendo edema de los miembros inferiores
*Las hemorragias, úlceras o perforaciones gastrointestinales pueden, en ocasiones, ser graves y potencialmente mortales, especialmente en pacientes ancianos (ver sección 4.4).		

c) Información sobre reacciones adversas graves de carácter individual y/o de aparición frecuente

Se han notificado casos muy raros de agranulocitosis en pacientes tratados con meloxicam y otros medicamentos potencialmente mielotóxicos (ver sección 4.5).

d) <u>Reacciones adversas que todavía no se han observado en este producto pero que en general se pueden atribuir a otros compuestos de esta clase</u>

Lesión renal orgánica que suele provocar insuficiencia renal aguda: se han descrito casos muy raros de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar (ver sección 4.4).

4.9. Sobredosis

Los síntomas debidos a una sobredosis aguda por AINE normalmente se reducen a letargia, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales son generalmente reversibles con tratamiento de soporte.
Puede producirse hemorragia gastrointestinal. Una intoxicación grave puede producir hipertensión, fallo renal agudo, insuficiencia hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y parada cardiaca. Se han observado reacciones anafilactoides con la administración terapéutica de AINE y pueden ocurrir después de una sobredosis.
Debe administrarse tratamiento sintomático y de soporte a los pacientes tras una sobredosis por AINE. En un estudio clínico se demostró la eliminación acelerada de meloxicam al administrar 4 g de **colestiramina** por vía oral tres veces al día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiinflamatorio no esteroideo, oxicams
Código ATC: M01AC06

Meloxicam es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los oxicam, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Se ha demostrado la actividad antiinflamatoria de meloxicam en los modelos clásicos de inflamación. Como con otros AINE, sigue sin conocerse su mecanismo de acción exacto. Sin embargo, existe como mínimo un mecanismo de acción común a los AINE (incluyendo meloxicam): inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, conocidos mediadores de la inflamación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Meloxicam se absorbe completamente tras la administración i.m. La biodisponibilidad relativa en comparación con la vía de administración oral es casi del 100%. Por lo tanto no es necesario un ajuste de la dosis para cambiar el tratamiento de intramuscular a oral. Tras una inyección i.m. de 15 mg, se alcanza un pico de concentración plasmática de aproximadamente 1,6-1,8 μg/ml, al cabo de 1-6horas.

Distribución

Meloxicam se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina (99%). Meloxicam penetra en el líquido sinovial alcanzando concentraciones de aproximadamente la mitad de las del plasma. El volumen de distribución es bajo, es decir, aproximadamente 11 l después de la administración i.m. o i.v. y muestra una variación interindividual del orden del 7-20%. El volumen de distribución después de la administración de dosis múltiples de meloxicam (7,5 a 15 mg) por vía oral es de aproximadamente 16 l con coeficientes de variación del 11 al 32%.

Metabolismo o Biotransformación

Meloxicam experimenta una extensiva biotransformación hepática. Se identificaron cuatro metabolitos distintos del meloxicam en la orina, todos farmacodinámicamente inactivos. El metabolito principal, el 5´- carboximeloxicam (60% de la dosis), se forma por oxidación de un metabolito intermedio, el 5´- hidroximetilmeloxicam, el cual también se excreta en menor grado (9% de la dosis). Estudios in vitro sugieren que el CYP 2C9 juega un papel importante en esta vía metabólica, con menor contribución de la isoenzima CYP 3A4. La actividad de la peroxidasa del paciente es probablemente la responsable de la formación de los otros dos metabolitos que representan un 16% y un 4% de la dosis administrada respectivamente.

Eliminación

Meloxicam se excreta predominantemente en forma de sus metabolitos en igual grado en la orina y en las heces. Menos del 5 % de la dosis diaria se elimina en forma inalterada en las heces, mientras que sólo restos del fármaco inicial se excretan en orina.

La semivida de eliminación media varía entre 13 y 25 horas después de la administración oral, i.m. e i.v. El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 7-12 ml/min después de dosis únicas administradas por vía oral, intravenosa o rectal.

Linealidad/ No linealidad

Meloxicam muestra una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica de 7,5 mg -15 mg después de la administración oral o intramuscular.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Pacientes con insuficiencia renal/hepática:

Ni la insuficiencia hepática ni la insuficiencia renal leve a moderada tiene un efecto sustancial en la farmacocinética del meloxicam. Los sujetos con insuficiencia renal moderada tuvieron un aclaramiento total del fármaco significativamente mayor. En pacientes con fallo renal terminal se observó una unión a proteínas reducida. En el fallo renal terminal, el incremento del volumen de distribución puede resultar en un aumento de las concentraciones de meloxicam libre y no debe superarse una dosis diaria de 7,5 mg (ver sección 4.2).

Ancianos:

Sujetos varones ancianos mostraron parámetros farmacocinéticos medios similares comparado con los de sujetos varones jóvenes. Pacientes ancianas mostraron valores AUC mayores y semividas de eliminación más largas comparados con aquellos de sujetos jóvenes de ambos sexos. El aclaramiento plasmático medio en estado estacionario en pacientes ancianos fue ligeramente más bajo que el descrito en sujetos jóvenes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En el transcurso de estudios preclínicos, el perfil toxicológico de meloxicam ha resultado ser idéntico al de los AINE: ulceraciones y erosiones gastrointestinales, necrosis de las papilas renales con dosis altas durante la administración crónica en dos especies animales.

Estudios por vía oral sobre la reproducción en ratas han mostrado una disminución de las ovulaciones e inhibición de las implantaciones, así como efectos embriotóxicos (aumento de las resorciones) a niveles de dosis maternotóxicas de 1 mg/kg/día y superiores. Los estudios sobre la toxicidad reproductiva en ratas y conejos no revelaron teratogenicidad con dosis orales de hasta 4 mg/kg en ratas y 80 mg/kg en conejos.

Los niveles de dosis afectados excedieron la dosis clínica (7,5-15 mg) en un factor de 10 a 5 veces sobre una dosis de mg/kg (individuo de 75 kg). Se han observado efectos fetotóxicos al término de la gestación, efectos que son comunes a todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. No se ha puesto de manifiesto ningún efecto mutágeno, ni *in vitro ni in vivo*. En la rata y en el ratón no se ha observado ningún riesgo carcinogénico con dosis muy superiores a las utilizadas habitualmente en la clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Meglumina apirogena, polietilenglicol apirogeno, poloxamer apirogeno, cloruro de sodio apirogeno, glicina apirogeno, propilenglicol apirogeno, hidroxido de sodio, agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja por 1, 3 y 10 ampollas, de vidrio tipo I, incoloro, por 1.5 mL cada una.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Colombia, Ecuador, Guatemala, Honduras, El Salvador, Panamá: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

23 de diciembre del 2015

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/64313/FT_64313.pdf Consultada el 23 de diciembre del 2015